

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2001年 9月 4日
Date of Application:

出願番号 特願 2001-267524
Application Number:

パリ条約による外国への出願
用いる優先権の主張の基礎
なる出願の国コードと出願
号

the country code and number
your priority application.
be used for filing abroad
under the Paris Convention, is

J P 2001-267524

出願人 生越 喬二
Applicant(s):

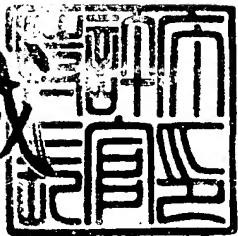
CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

2006年12月11日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

中 鳩

誠



【書類名】 特許願
【整理番号】 NP01-1103
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 G06F 19/00

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県相模原市上鶴間 408-26
【氏名】 生越喬二

【特許出願人】

【識別番号】 501144933
【氏名又は名称】 生越喬二

【代理人】

【識別番号】 100088904

【弁理士】

【氏名又は名称】 庄司 隆

【電話番号】 03-3864-6572

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2001-111856
【出願日】 平成13年 4月10日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 067070
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1
【物件名】 図面 1
【物件名】 要約書 1
【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 癌関連治療薬のスクリーニング方法及び遺伝子検定方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 以下のHLAのDRB1遺伝子、DQB1遺伝子、DPB1遺伝子から選ばれる何れか1におけるコードするアミノ酸の複数個との相互作用をマーカーとする癌治療に有効に作用する癌関連治療薬のスクリーニング方法。

1) HLAクラスIIのDQB1遺伝子のアミノ酸配列の3位、14位、19位、26位、30位、38位、53位、57位、66位、67位、77位、85位、86位、87位、89位、90位、116位

2) HLAクラスIIのDRB1遺伝子のアミノ酸配列の14位、25位、26位、28位、30位、33位、47位、57位、67位、71位、73位、74位、77位、78位、86位

3) HLAクラスIIのDPB1遺伝子のアミノ酸配列の8位、9位、11位、35位、36位、55位、56位、57位、69位、76位

【請求項2】 DQB1遺伝子のアミノ酸配列の3位、14位、19位、26位、30位、66位、67位、77位、87位、116位、125位、185位、203位から選ばれるアミノ酸の複数個との相互作用をマーカーとする癌治療に有効に作用する癌関連治療薬が癌の転移を阻害又は抑制する機能をもつ請求項1の方法。

【請求項3】 DQB1遺伝子のアミノ酸配列の30位、57位、66位、67位、85位、86位、87位から選ばれるアミノ酸の複数個との相互作用をマーカーとする癌治療に有効に作用する癌関連治療薬が癌の免疫学的治療薬である請求項1の方法。

【請求項4】 DQB1遺伝子のアミノ酸配列の30位、38位、57位、66位、67位、85位、86位、87位から選ばれるアミノ酸の複数個との相互作用をマーカーとする癌治療に有効に作用する癌関連治療薬が癌の化学的治療薬である請求項1の方法。

【請求項5】 DRB1遺伝子のアミノ酸配列の14位、25位、26位、28位、77位、78位、86位から選ばれるアミノ酸の複数個との相互作用をマーカー

ーとする癌治療に有効に作用する癌関連治療薬が癌の転移を阻害又は抑制する機能をもつ請求項1の方法。

【請求項6】DRB1遺伝子のアミノ酸配列の33位、47位、57位、67位、73位、74位、78位から選ばれるアミノ酸の複数個との相互作用をマーカーとする癌治療に有効に作用する癌関連治療薬が癌の免疫学的治療薬である請求項1の方法。

【請求項7】DRB1遺伝子のアミノ酸配列の47位、57位、67位、71位、73位、74位、78位から選ばれるアミノ酸の複数個との相互作用をマーカーとする癌治療に有効に作用する癌関連治療薬が癌の化学的治療薬である請求項1の方法。

【請求項8】DPB1遺伝子のアミノ酸配列の8位、11位、36位、55位から選ばれるアミノ酸の複数個との相互作用をマーカーとする癌治療に有効に作用する癌関連治療薬が癌の転移を阻害又は抑制する機能をもつ請求項1の方法。

【請求項9】DPB1遺伝子のアミノ酸配列の9位、35位、36位、56位、57位、69位、76位から選ばれるアミノ酸の複数個との相互作用をマーカーとする癌治療に有効に作用する癌関連治療薬が癌の免疫学的治療薬である請求項1の方法。

【請求項10】DPB1遺伝子のアミノ酸配列の9位、35位、36位、56位、57位、69位、76位から選ばれるアミノ酸の複数個との相互作用をマーカーとする癌治療に有効に作用する癌関連治療薬が癌の化学的治療薬である請求項1の方法。

【請求項11】候補化合物の三次元構造と各アミノ酸の配置・変異に基づく三次元構造の対比によるドラッグデザイン手法による請求項1～10の何れか1に記載の方法。

【請求項12】候補化合物と、各アミノ酸の配置・変異による三次元構造との相互作用を可能にする条件で、両者を接触して、該候補化合物による相互作用を評価し、次に該相互作用によるシグナルを検出することにより、候補化合物の癌関連治療薬の可能性を決定する請求項1～10の何れか1に記載の方法。

【請求項13】請求項1～12の何れか1に記載の方法により同定された新

規化合物。

【請求項14】癌転移阻害又は抑制剤である請求項1、2、5、8の何れか1に記載の方法により同定された化合物を含む医薬品。

【請求項15】免疫学的癌治療剤である請求項1、3、6、9の何れか1に記載の方法により同定された化合物を含む医薬品。。

【請求項16】化学的癌治療剤である請求項1、4、7、10の何れか1に記載の方法により同定された化合物を含む医薬品。

【請求項17】以下のHLAのDRB1遺伝子、DQB1遺伝子、DPB1遺伝子の何れか1におけるコードするアミノ酸の少なくとも1個の変異又はコードする塩基配列の変異をマーカーとする癌治療の診断手段。

1) HLAクラスIIのDQB1遺伝子のアミノ酸配列の3位、14位、19位、26位、30位、38位、53位、57位、66位、67位、77位、85位、86位、87位、89位、90位、116位

2) HLAクラスIIのDRB1遺伝子のアミノ酸配列の14位、25位、26位、28位、30位、33位、47位、57位、67位、71位、73位、74位、77位、78位、86位

3) HLAクラスIIのDPB1遺伝子のアミノ酸配列の8位、9位、11位、35位、36位、55位、56位、57位、69位、76位。

4) HLAクラスIIのDQB1遺伝子のアミノ酸配列の27位(Val)のGUA又はGUG

5) HLAクラスIIのDQB1遺伝子のアミノ酸配列の91位(Leu)のCUG又はUUG

6) HLAクラスIIのDRB1遺伝子のアミノ酸配列の12位(Lys)のAAA又はAAG

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、HLA遺伝子の特定領域の特定部位のアミノ酸をマーカーとする新規癌関連治療薬のスクリーニング方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

一つの遺伝子座によって支配される遺伝子形質に複数の表現型が存在し、これ

が集団内で遺伝子的平衡を保っている場合に、その形質には多型性があるといわれ、各々の型を対立形質という。多型性は表現形質、即ち、蛋白質を構成するアミノ酸配列の違いに起因しているのみならず、アミノ酸配列の変化を伴わないDNA塩基配列のレベルでも存在し、多くの場合、制限酵素によるDNA切断部位の違いとして検出される。

【0003】

人MHC（主用組織適合性複合体）分子であるHLA分子は、1952年に輸血患者血清中に白血球凝集試験で反応する抗体を見出し、これに対する抗原として発見された。HLA分子は、第6染色体短腕部の6p21.3の約4000kbp内に存在するMHC領域によりコードされた遺伝子群に支配される遺伝子産物である。このMHC領域は、殆どの真核細胞膜表面上に表現されるHLA-A、B、C、抗原系を支配するクラスI遺伝子領域と、B細胞やマクロファージ等の限定された組織あるいは細胞にしか表現されていない細胞特異的なHLA-DP、DQ、DR抗原系を支配するクラスII遺伝子領域、及び補体成分と21-ヒドロキシラーゼなどを支配するクラスIII遺伝子領域より構成されている。

【0004】

クラスII分子は、34kDaの糖蛋白（ α 鎖）と29kDaの糖蛋白（ β 鎖）が非共有結合した細胞膜抗原である。この α 鎖遺伝子は7個、 β 鎖遺伝子が9～12個（16種）というようにクラスターを形成し、多重遺伝子族を構成する。クラスII遺伝子領域には、セントロメア側からDP-DN-DM-DO-DR-Q-DRの順に各遺伝子が位置する。HLA-DP、DQ、DR抗原は多数のアロ抗原タイプからなり、その多型性は主に β 鎖（B1）のアミノ酸配列の違いによって決定される。なお、DR、DQ抗原はB細胞によって產生される抗体によって認識されるエピトープである。

【0005】

HLA分子はいずれも90個程度のアミノ酸がひとたまりになったドメイン構造によって構成される。クラスII分子は、 α 1（ β 1）、 α 2（ β 2）ドメイン、結合ペプチド（CP）、TM、CY領域からなり、 α 1ドメインと β 1ドメインが多型性部位を構成し、 α 2ドメインと β 2ドメインがクラスII分子の

基底部を形作っている。

【0006】

HLA分子の遺伝的多型性は、対応する各HLA遺伝子によってコードされるアミノ酸配列の違いによって形成される。これは各遺伝子DNAの塩基配列の差の反映であり、これまでに殆ど全てのアロ抗原タイプの塩基配列が決定されている (Tissue Antigens, 45, 258-280, 1995)。多型性を示す領域は、クラスI分子では α 1、 α 2ドメインに集中し、 α 1ドメインC端側・ α 2ドメインN端側に各1個の共通する超可変部が存在する。クラスII分子では、超可変部がDQ α 鎖の α 1ドメインとDR β 、DQ β 、DP β 鎖の β 1ドメインに存在し、各ドメインの特定3ヶ所の領域に多型性が集中している (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 6234-6238, 1987)。これら超可変部のアミノ酸残基の置換、あるいはアロ抗原タイプの違いは、抗原ペプチドに対するHLA分子の親和性に直接的な影響を与え、特定のHLA分子と結合できる抗原ペプチドの種類を変化させるのみならず、TCRとの親和性にも影響して、結果として抗原提示能をも変化させる。そして、HLA抗原型の異なる個人間では外来抗原や自己抗原に対する免疫応答能に差が出来ることとなり、免疫応答の個体差が生まれる。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

本発明が、解決しようとする問題点は、HLA遺伝子における特定領域の特定部位のアミノ酸の変異がもたらす機能を解明し、その医療分野における利用手段を提供しようとするものである。

【0008】

【課題を解決するための手段】

本発明は、HLA遺伝子多型の分析を基礎にして、癌患者の臨床的現象を分析し、特定部位におけるアミノ酸と癌疾患との関係を解明し本発明を完成した。

すなわち本発明は、

1. 以下のHLAのDRB1遺伝子、DQB1遺伝子、DPB1遺伝子から選ばれる何れか1におけるコードするアミノ酸の複数個との相互作用をマーカーとする癌治療に有効に作用する癌関連治療薬のスクリーニング方法。

- 1) HLAクラスIIのDQB1遺伝子のアミノ酸配列の3位、14位、19位、26位、30位、38位、53位、57位、66位、67位、77位、85位、86位、87位、89位、90位、116位
- 2) HLAクラスIIのDRB1遺伝子のアミノ酸配列の14位、25位、26位、28位、30位、33位、47位、57位、67位、71位、73位、74位、77位、78位、86位
- 3) HLAクラスIIのDPB1遺伝子のアミノ酸配列の8位、9位、11位、35位、36位、55位、56位、57位、69位、76位
2. DQB1遺伝子のアミノ酸配列の3位、14位、19位、26位、30位、66位、67位、77位、87位、116位、125位、185位、203位から選ばれるアミノ酸の複数個との相互作用をマーカーとする癌治療に有効に作用する癌関連治療薬が癌の転移を阻害又は抑制する機能をもつ前項1の方法。
3. DQB1遺伝子のアミノ酸配列の30位、57位、66位、67位、85位、86位、87位から選ばれるアミノ酸の複数個との相互作用をマーカーとする癌治療に有効に作用する癌関連治療薬が癌の免疫学的治療薬である前項1の方法。
4. DQB1遺伝子のアミノ酸配列の38位、66位、67位、86位、87位から選ばれるアミノ酸の複数個との相互作用をマーカーとする癌治療に有効に作用する癌関連治療薬が癌の化学的治療薬である前項1の方法。
5. DRB1遺伝子のアミノ酸配列の14位、25位、26位、28位、77位、78位、86位から選ばれるアミノ酸の複数個との相互作用をマーカーとする癌治療に有効に作用する癌関連治療薬が癌の転移を阻害又は抑制する機能をもつ前項1の方法。
6. DRB1遺伝子のアミノ酸配列の33位、47位、57位、67位、73位、74位、78位から選ばれるアミノ酸の複数個との相互作用をマーカーとする癌治療に有効に作用する癌関連治療薬が癌の免疫学的治療薬である前項1の方法。
7. DRB1遺伝子のアミノ酸配列の47位、57位、67位、71位、73位、74位、78位から選ばれるアミノ酸の複数個との相互作用をマーカーとする癌治療に有効に作用する癌関連治療薬が癌の化学的治療薬である前項1の方法。
8. DPB1遺伝子のアミノ酸配列の8位、11位、36位、55位から選ばれるア

ミノ酸の複数個との相互作用をマーカーとする癌治療に有効に作用する癌関連治療薬が癌の転移を阻害又は抑制する機能をもつ前項1の方法。

9. DPB1遺伝子のアミノ酸配列の9位、35位、36位、56位、57位、69位、76位から選ばれるアミノ酸の複数個との相互作用をマーカーとする癌治療に有効に作用する癌関連治療薬が癌の免疫学的治療薬である前項1の方法。

10. DPB1遺伝子のアミノ酸配列の9位、35位、36位、56位、57位、69位、76位から選ばれるアミノ酸の複数個との相互作用をマーカーとする癌治療に有効に作用する癌関連治療薬が癌の化学的治療薬である前項1の方法。

11. 候補化合物の三次元構造と各アミノ酸の配置・変異に基づく三次元構造の対比によるドラッグデザイン手法による前項1～10の何れか1に記載の方法。

12. 候補化合物と、各アミノ酸の配置・変異による三次元構造との相互作用を可能にする条件で、両者を接触して、該候補化合物による相互作用を評価し、次に該相互作用によるシグナルを検出することにより、候補化合物の癌関連治療薬の可能性を決定する前項1～10の何れか1に記載の方法。

13. 前項1～12の何れか1に記載の方法により同定された新規化合物。

14. 癌転移阻害又は抑制剤である前項1、2、5、8の何れか1に記載の方法により同定された化合物を含む医薬品。

15. 免疫学的癌治療剤である前項1、3、6、9の何れか1に記載の方法により同定された化合物を含む医薬品。

16. 化学的癌治療剤である前項1、4、7、10の何れか1に記載の方法により同定された化合物を含む医薬品。

17. 以下のHLAのDRB1遺伝子、DQB1遺伝子、DPB1遺伝子の何れか1におけるコードするアミノ酸の少なくとも1個の変異をマーカーとする癌治療の診断手段。

1) HLAクラスIIのDQB1遺伝子のアミノ酸配列の3位、14位、19位、26位、30位、38位、53位、57位、66位、67位、77位、85位、86位、87位、89位、90位、116位

2) HLAクラスIIのDRB1遺伝子のアミノ酸配列の14位、25位、26位、28位、30位、33位、47位、57位、67位、71位、73位、74位、77位、78位、86位

3) HLAクラスIIのDPB1遺伝子のアミノ酸配列の8位、9位、11位、35位、36位、55位、56位、57位、69位、76位。

4) HLAクラスIIのDQB1遺伝子のアミノ酸配列の27位(Val)のGUA又はGUG

5) HLAクラスIIのDQB1遺伝子のアミノ酸配列の91位(Leu)のCUG又はUUG

6) HLAクラスIIのDRB1遺伝子のアミノ酸配列の12位(Lys)のAAA又はAAG
からなる。

【0009】

【発明の実施の形態】

本発明の特定遺伝子は、HLAのDRB1遺伝子、DQB1遺伝子、DPB1遺伝子の何れか1であり、そのコードするアミノ酸の変異に意義がある。アミノ酸の複数個との相互作用はアミノ酸の変異により影響を受ける。特定されたアミノ酸の変異をマーカーとして癌治療に有効に作用する癌関連治療薬のスクリーニング方法が可能となる。

【0010】

1. 各遺伝子の変異部位は、以下である。

1) HLAクラスIIのDQB1遺伝子のアミノ酸配列の3位、14位、19位、26位、30位、38位、53位、57位、66位、67位、77位、85位、86位、87位、89位、90位、116位

2) HLAクラスIIのDRB1遺伝子のアミノ酸配列の14位、25位、26位、28位、30位、33位、47位、57位、67位、71位、73位、74位、77位、78位、86位

3) HLAクラスIIのDPB1遺伝子のアミノ酸配列の8位、9位、11位、35位、36位、55位、56位、57位、69位、76位

【0011】

2. このDQB1遺伝子のアミノ酸配列のうち3位、14位、19位、26位、30位、66位、67位、77位、87位、116位、125位、185位、203位における変異は癌の転移を阻害又は抑制する機能と重大な関係をもつ。特に14位(LM:以下アミノ酸一文字表示)、26位(GLY)、66位(DE)、67位(IV)、77位(RT)、87位(FLY)、116位(LV)、125位(AGS)、185位(I)

T)、203位(IV)における変異は有意な傾向を示した。

【0012】

3. DQB1遺伝子のアミノ酸配列の30位、57位、66位、67位、85位、86位、87位から選ばれるアミノ酸の変異は、癌の免疫療法との重大な関係をもつ。特に30位(HSY)、57位(ADSV)、66位(DE)、67位(IV)における変異は有意な傾向を示した。

【0013】

4. DQB1遺伝子のアミノ酸配列の38位、66位、67位、86位、87位から選ばれるアミノ酸の変異は、癌の化学療法との重大な関係をもつ。特に、38位(AV)、66位(DE)、67位(IV)、86位(AEG)、87位(FLY)における変異は有意な傾向を示した。

【0014】

5. DRB1遺伝子のアミノ酸配列の14位、25位、26位、28位、77位、78位、86位から選ばれるアミノ酸の変異は、癌の転移を阻害又は抑制する機能と重大な関係をもつ。特に、14位(EK)、25位(QR)、26位(FLY)、28位(DEH)、78位(VY)、86位(GV)における変異は有意な傾向を示した。

【0015】

6. DRB1遺伝子のアミノ酸配列の33位、47位、57位、67位、73位、74位、78位から選ばれるアミノ酸の変異は、癌の免疫療法との重大な関係をもつ。特に33位(HN)、57位(ADSY)、67位(FIL)、74位(AELQR)における変異は有意な傾向を示した。

【0016】

7. DRB1遺伝子のアミノ酸配列の47位、57位、67位、71位、73位、74位、78位から選ばれるアミノ酸の変異は、癌の化学療法との重大な関係をもつ。特に、47位(FY)、67位(FIL)、71位(AEKR)、73位(AG)、74位(AELQ)、78位(VY)における変異は有意な傾向を示した。

【0017】

8. DPB1遺伝子のアミノ酸配列の8位、11位、36位、55位から選ばれるアミノ酸の変異は、癌の転移を阻害又は抑制する機能と重大な関係をもつ。特に、

36位(AV)、55位(ADE)における変異は有意な傾向を示した。

【0018】

9. DPB1遺伝子のアミノ酸配列の9位、35位、36位、56位、57位、69位、76位から選ばれるアミノ酸の変異は、癌の免疫療法との重大な関係をもつ。特に、9位(FHY)、69位(KE)における変異は有意な傾向を示した。

【0019】

10. DPB1遺伝子のアミノ酸配列の9位、35位、36位、56位、57位、69位、76位から選ばれるアミノ酸の癌の化学療法との重大な関係をもつ。特に、35位(FLY)、36位(AV)、76位(IMV)における変異は有意な傾向を示した。

【0020】

以上のようなアミノ酸の部位との相互作用を検定することで癌治療剤の容易なスクリーニングを達成する。候補化合物の三次元構造と各アミノ酸の配置・変異に基づく三次元構造の対比によるドラッグデザイン手法は一般的に利用可能である。また本発明に基づく情報から、スクリーニングしようとする候補化合物と、各アミノ酸の配置・変異による三次元構造との相互作用を可能にする条件を選別し、両者を接触して、該候補化合物による相互作用を評価し、次に該相互作用によるシグナルを検出することにより候補化合物の癌関連治療薬の可能性を決定することが可能である。

【0021】

このように上記の情報・記載の方法により同定された新規化合物は、癌治療剤として有用であり、癌転移阻害又は抑制剤としては前記1、2、5、8の何れか1に記載の方法により同定された化合物を含む医薬品であり、免疫学的癌治療剤としては前記1、3、6、9の何れか1に記載の方法により同定された化合物を含む医薬品であり、化学的癌治療剤としては前記1、4、7、10の何れか1に記載の方法により同定された化合物を含む医薬品である。

【0022】

また、本発明は有用な癌治療のための遺伝子変異情報を提供し、アミノ酸の部位と変異との関係の情報は、有意な癌治療手段を提供する。例えば、患者の遺伝子或はそのコードするアミノ酸の特定部位の変異を検定すれば、容易に患者の癌

の転移傾向、癌免疫療法の有効性、癌化学療法の有効性を検定できる。それらは以下のHLAのDRB1遺伝子、DQB1遺伝子、DPB1遺伝子の何れか1におけるコードするアミノ酸の少なくとも1個の変異をマーカーとして癌治療の診断手段を提供する。

- 1) HLAクラスIIのDQB1遺伝子のアミノ酸配列の3位、14位、19位、26位、30位、38位、53位、57位、66位、67位、77位、85位、86位、87位、89位、90位、116位
- 2) HLAクラスIIのDRB1遺伝子のアミノ酸配列の14位、25位、26位、28位、30位、33位、47位、57位、67位、71位、73位、74位、77位、78位、86位
- 3) HLAクラスIIのDPB1遺伝子のアミノ酸配列の8位、9位、11位、35位、36位、55位、56位、57位、69位、76位。
- 4) HLAクラスIIのDQB1遺伝子のアミノ酸配列の27位(Val)のGUA又はGUG
- 5) HLAクラスIIのDQB1遺伝子のアミノ酸配列の91位(Leu)のCUG又はUUG
- 6) HLAクラスIIのDRB1遺伝子のアミノ酸配列の12位(Lys)のAAA又はAAG

【0023】

【実施例】

以下に本発明の臨床結果を示しより具体的に説明するが、本発明はこの実施例に限定されるものではない。

本発明の実験手法は以下によった。

- 1) 遺伝子多型の確認は公知の文献に基づき行った。(WHO HLA Nomenclature Committee For Factors of the HLA system, IMGT/HLA Sequence Database, <http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/align.html>, *Tissue Antigens*, 1998;51:417-466)
- 2) 患者は、約10年にわたり癌細胞の切除のみを行った群、癌切除後に化学療法(5-FUなどのフッ化ピリミジン剤又はマイトマイシン、アドリアマイシンなどの治療)を施した群、癌切除後に癌免疫療法(PSK又はOK432治療)を施した群の各群約それぞれ、344, 394, 241名である。
- 3) 患者からの遺伝子の採取及びその確認は常法により行った(MHC & IRS, Sup

plement Vol. 1 73-95, 1994. *Tissue Antigens* 39:187-202, 1992. 38;53-59, 1991, 38;60-71, 1991, 40;100-103, 1992)

4) 癌転移は全癌を対象にし全症例数 1649 例であり、504 例が転移し、1145 例が転移なしであった。転移とはリンパ節転移、遠隔転移を含む概念である。

5) アミノ酸の変異による転移又は治療効果への影響の分析は、2) の処置後、各個約 10 年間追跡調査し、死亡率を統計解析しておこなった。そして、各療法（切除のみ、化学療法、免疫療法）について、各アミノ酸部位におけるアミノ酸タイプ（アミノ酸の種類、ヘテロかホモか）によって統計的に優位差をもって区別できるアミノ酸部位を特定した。その結果を各表に各アミノ酸部位におけるアミノ酸タイプと転移への影響、治療効果の関係として整理した。

【0024】

【臨床例】

【0025】

【臨床試験結果】

図 1 は、DQB 遺伝子群の塩基配列と該当するアミノ酸を示し、アミノ酸配列の 57 位と 67 位の多型性を分析した。その結果、57 位には、Asp Ala Ser Val が確認され、67 位には Ile Val が確認された。

【0026】

図 2 及び図 3 は、DRB 遺伝子群との塩基配列と該当するアミノ酸を示し、アミノ酸配列の 57 位と 67 位の多型性を分析した。その結果、57 位には、Asp Ala Ser Val が確認され、67 位には Ile Leu Phe が確認された。

【0027】

図 4 は、DQB 遺伝子群の患者のうち DQRB1*05031 遺伝子を持つ患者 b 群（57 位：Asp、67 位：Val）と DQRB1*05031 遺伝子を持たない患者群 a の胃癌切除のみを行った場合の結果である。縦軸が累積生存率（Kaplan-Meier Method）（1.0 は 100% の生存率）、横軸が生存日数を示す。その結果、判断の基準となる 1825 日目（5 年目）では若干の + (b) 患者（DQRB1*05031 遺伝子を持つ患者）に生存に優位性を確認できるがそれほど

明確ではない。しかし、7年目、8年目では、+ (b) 患者のほうが生存率が高いことが確認できる。この結果、DQB1*05031遺伝子（57位：Asp、67位：Valを保有する）を保有する者は、胃切除後の生存において若干の優位性を示唆する者と解せる。（DQB1*05031(-) (n=306), (+) (n=38)）

【0028】

図5は、DQB遺伝子群の患者のうちDQB1*05031遺伝子を持つ患者群b（57位：Asp、67位：Val）とDQB1*05031遺伝子を持たない患者群aに胃癌切除後に癌化学療法を施した場合の累積生存率を示す。癌化学療法とは、5-FU、アドリアマイシン等の臨床で汎用されている制癌化学物質を各治療処方に順じて治療されている。この図から明らかなことは、本遺伝子的特徴をもつ患者（+）と持たない患者（-）で生存率が完全に逆転していることである。つまり+ (b) の患者には癌化学療法は不適であるということを示す。その結果、遺伝子分析において、DQB1*05031遺伝子（57位：Asp、67位：Val）を保持することが事前に確認されればこの患者には癌化学療法は避けることが処方されるのである。一方、DQB1*05031遺伝子を持たない- (a) の患者（57位：Asp、67位：Val以外）には、癌化学療法が有効であると処方できるのである。さらに、癌化学療法剤の有効性試験をこの遺伝子多型の一の者を選別すればその有効率は大きく変化するのである。（DQB1*05031(-) (n=356), (+) (n=38)）

【0029】

図6は、DQB遺伝子群の患者のうちDQB1*05031遺伝子を持つ患者群b（57位：Asp、67位：Val）とDQB1*05031遺伝子を持たない患者群aに胃癌切除後に癌免疫療法を施した場合の累積生存率を示す。癌免疫療法とは、クレスチン（PSK）、OK432等の臨床で汎用されている制癌免疫物質を各治療処方に順じて治療されている。この図から明らかなことは、本遺伝子的特徴をもつ患者（+） (b) と持たない患者（-） (a) では、持つ患者（+）の生存率が完全に優位なことである。+患者では5年目において、約90%の患者の生存が確認でき、-患者では約50%程度に落ち込んでいるのである。その結果、遺伝子分析において、DQB1*05031遺伝子（57位：

Asp、67位:Val) を保持することが事前に確認されればこの患者には癌免疫療法は積極的に処方されるのである。一方、DQB1*05031遺伝子を持たない患者(57位:Asp、67位:Val以外)には、癌免疫療法が有効でないと判断できるのである。癌免疫療法剤の有効性試験をこの遺伝子多型の+の者を選別すればあるいは-の者を排除すればその有効率は大きく変化するのである。(DQB1*05031(-)(n=223), (+)(n=18))

【0030】

図7は、DRB遺伝子群の患者のうちDRB1の57位:Aspの患者群b(+)、そうでない患者群a(-)の胃切除のみを行った場合の累積生存率を示す。約8年目において、-患者の生存率が若干有利であり、この遺伝子型をもたない者の生存的優位性を確認できる。

【0031】

図8は、DRB遺伝子群の患者のうちDRB1の57位:Aspの患者群b(+)、そうでない患者群a(-)の胃切除後に癌化学療法を行った場合の累積生存率を示す。この結果は、+と癌化学療法には関係は無いことを示す。

【0032】

図9は、DRB遺伝子群の患者のうちDRB1の57位:Aspの患者群b(+)、そうでない患者群a(-)の胃切除後に癌免疫療法を行った場合の累積生存率を示す。この結果は、+の患者と癌免疫療法には有意の関係が存在することを示す。癌免疫療法を行う場合は、57位がAspの患者を選択することは効果が著しく上昇することを示唆する。

【0033】

図10は、DRB遺伝子群の患者のうちDRB1の67位:Ileの患者群b(+)、そうでない患者群a(-)の胃切除のみを行った場合の累積生存率を示す。この結果は、+の患者には有意の差異が存在しないことを示す。

【0034】

図11は、DRB遺伝子群の患者のうちDRB1の67位:Ileの患者群b(+)、そうでない患者群a(-)の胃切除後に癌化学療法を行った場合の累積生存率を示す。この結果は、+の患者は癌化学療法を施すことが有効であることを

示す。すなわち、本部位にIleを保持する患者を選別して癌化学療法を施せばその治療効果はより期待できることを意味する。

【0035】

図12は、D R B遺伝子群の患者のうちD R B 1の6 7位：Ileの患者群b (+)、そうでない患者群a (-)の胃切除後に癌免疫療法を行った場合の累積生存率を示す。この結果は、-の患者は癌免疫療法を施すことが有効であることを示す。すなわち、本部位にIleを保持しない患者を選別して癌免疫療法を施せばその治療効果はより期待できることを意味する。

【0036】

図13は、D R B遺伝子群の患者のうちD R B 1の6 7位がIleの患者群c：D R 6 7 I (+)、そうでない患者群d：D R 6 7 I (-)、6 7位がIle及びPheの患者群b：D R 6 7 I (+) / F (+)、6 7位がIle及びLeuの患者群a：D R 6 7 I (+) / L (+)の胃切除のみを行った場合の累積生存率を示す。

【0037】

図14は、D R B遺伝子群の患者のうちD R B 1の6 7位がIleの患者群c：D R 6 7 I (+)、そうでない患者群d：D R 6 7 I (-)、6 7位がIle及びPheの患者群b：D R 6 7 I (+) / F (+)、6 7位がIle及びLeuの患者群a：D R 6 7 I (+) / L (+)の胃切除後癌化学療法を行った場合の累積生存率を示す。この結果は、D R 6 7 I (+) / F (+)とD R 6 7 I (+)の患者、すなわち、本部位にIleを保持する患者は癌学療法を施すと有効であることを示す、しかし、その中で、Leuも持っている患者では効果を示さない。

【0038】

図15は、D R B遺伝子群の患者のうちD R B 1の6 7位がIleの患者群c：D R 6 7 I (+)、そうでない患者群d：D R 6 7 I (-)、6 7位がIle及びPheの患者群b：D R 6 7 I (+) / F (+)、6 7位がIle及びLeuの患者群a：D R 6 7 I (+) / L (+)の胃切除後癌免疫療法を行った場合の累積生存率を示す。この結果、aタイプの患者群は、癌免疫療法に向いていないことが判明し、6 7位にLeuが存在すれば免疫療法でも患者は大きな障害をうけることが推定される。免疫療法のための薬剤の有効性評価には6 7位にLeuが存在する者は避

けるべきである。いずれにしても、DR67I（-）とDR67I（+）が同一曲線を示しているので、DRB1の67位がIleの患者群は化学療法の適応であると考えられる。

【0039】

図16は、DRB遺伝子群の患者のうちDRB1の57位がAsp、67位がIleの胃切除のみを行った場合の累積生存率を示す。患者群aは57位Aspで67位がIle、bは57位Aspで67位がIle以外、cは57位Asp以外で67位がIle、dは57位Asp以外で67位もIle以外を示す。

【0040】

図17は、DRB遺伝子群の患者のうちDRB1の57位がAsp、67位がIleの患者群：a、57位Aspで67位がIle以外の患者群：b、57位Asp以外で67位がIleの患者群：c、57位Asp以外で67位もIle以外の患者群：dの胃切除後癌化学療法を行った場合の累積生存率を示す。

この結果、癌化学療法には67位のIleが存在することが重要であり、これが存在しない患者には癌化学療法は不適であることが確認された。薬剤の癌化学療法のための薬剤の有効性評価には67位にIleが存在する者を選び、存在しない者は避けるべきである。

【0041】

図18は、DRB遺伝子群の患者のうちDRB1の57位がAsp、67位がIleの胃切除後癌免疫療法を行った場合の累積生存率を示す。図中aは57位Aspで67位がIle、bは57位Aspで67位がIle以外、cは57位Asp以外で67位がIle、dは57位Asp以外で67位もIle以外を示す。この結果、癌免疫療法には67位のIleが存在しないこと、57位がAspであることが重要であることが確認された。癌免疫療法のための薬剤の有効性評価には67位にIleが存在し、57位にはAspのないものを選ぶことは避けるべきである。

【0042】

以上の分析により、DRB1遺伝子、DRQB1遺伝子とともに、57位及び67位のアミノ酸の種類が極めて重要で、この部位におけるアミノ酸の変異を検出すれば、腫瘍切除後の治療方針、処方されるべき薬剤の選定が極めてその高い効

果を予測して履行可能となった。また、この遺伝子部位における変異をマーカーに制癌剤の適用症を選定すれば極めて効率的かつ確実に制癌剤に治療効果を増大させうることを見出した。

【0043】

【実験例】

PHA刺激試験（胃がん症例のリンパ球活性化反応）を常法に順じて行った。結果は、図19、20に示した。Stimulation Indexは以下のように求めた。ヘパリン化末梢血をFicoll-Conray比重遠心法で処理し、リンパ球を分離した。これにRPMI-1640を加え $6.0 \times 10^6 / \text{ml}$ に調整した。これを $0.1 \text{ml} / \text{Well}$ で96穴U底マイクロプレート（コーニング#2850）に分注し、各刺激試験を行う。I群は、PSK（1mg/ml 0.1ml/Well）添加群、II群はOK-432（1/200KE/ml 0.1ml/Well）添加群、III群は培地（0.1ml/Well）添加群とした。I群は、さらに3種の処理に分けI-1群（図19、20中PSKと表示）（5日間incubation）、I-2群（図中同PSKと表示）（3日間incubation後PSKを0.1mg/Well添加しその後2日間incubationした）、I-3群（図中異PSKと表示）（3日間incubation後OK432を0.005KE/Well添加しその後2日間incubationした）とした。II群も同様の処理をし、II-1群（図中同Mixと表示）、II-2群（図中異OKと表示）、II-3群（図中同OKと表示）とした。なおこの群にはOK432を倍量添加したII-4群（図中同Mix2と表示）も加えた。III群は5日間incubationした。

これら調製された反応液に ^3H -thymidineの $1 \mu\text{Ci} / \text{Well}$ を添加し、各24時間incubationし、培養リンパ球をharvest scintillation counterによって測定した。

【0044】

図19は、DRB1遺伝子の67位が、Ile、Leu、Pheの場合のPHA刺激性試験の結果を示す。これにより免疫応答への活性化度をみるものである。表は縦軸にSI、横軸に各種刺激方法、各群は左よりa群〔67位Ile (+) 及びLeu (+)〕、b群〔67位Ile (+) 及びPhe (+)〕、c群〔67位Ile (+)〕、d群〔67位Ile (-)〕、e群〔67位Ile、Leu、Phe以外〕を示す。結果は、図

20から、刺激は2回することが十分な免疫活性をあげるために必要であり、その反応性は67位のアミノ酸の種類に依存することを示した。67位にIleが存在することは重要であるが、同時にLeuやPheが存在しても反応性の悪いことを示した。このことと、図14で示した67位にIleが存在する場合の癌化学療法剤に特徴的な効果は、免疫能が活発な患者には癌化学療法剤が有効であることを証明する。

【0045】

図20は、DQB1遺伝子の57位がAsp、67位がValの有無による同様の試験である。表は縦軸にS1横軸に各種刺激方法、各群は左よりa群及びb群を示す。この結果、同様の免疫応答を示し、57位がAspと67位がValでない群（a群）が57位がAspと67位がValの群（b群）より免疫活性が高いことを示した。このことと、図6に示した57位がAspと67位がValの群が癌免疫療法に有効であった結果とを比較すると、免疫能が活発な患者には癌免疫療法は有効でないことを証明するものである。

【0046】

【実施例1】

DQ遺伝子とアミノ酸多型における統計解析を以下行い表1に示す結果を得た。表は3、14、19、26、30、38、53、57、66、67、77、85、86、87、89、90、116、125、140、182、185、203、220、221の各アミノ酸配列位置におけるアミノ酸変異と癌免疫治療及び癌化学治療における有効性の検定、及び癌の転移（全体）、リンパ節転移、遠隔転移の結果示す。表中、各アミノ酸位置における（ ）内のアルファベットはアミノ酸の一文字表記を意味し、変異の可能性あるアミノ酸を表示する。表の中の例えば30位（H S Y）はアミノ酸がH、S、Yの可能性あることを意味し、また表中30（H S Y）の欄の免疫欄”H”の表示はアミノ酸がHのとき（相補アミノ酸が同一）癌免疫療法に有用性の傾向ありを意味し、免疫欄の”H Yhetero●”の表示はアミノ酸がHのときその部位の相補アミノ酸が異なりYでありその癌免疫療法の効果が統計学的に有意に有用性の傾向を示すことを意味する。なおheteroはheterozygoteの略字であり、●は統計学的に有意に有用性の傾向を示す

ことを示す。さらに免疫欄の” Y homo●”は、30位のアミノ酸がYのとき（相補アミノ酸が同一。homoはhomozygoteの略字）癌免疫療法の効果が統計学的に有意に有用性の傾向を示すことを意味する。

【0047】

また、38（AV）の欄の化学欄の” AVhetero●”は、38位のアミノ酸がAで相補するアミノ酸が異なるVのとき癌化学療法の効果が統計学的に有意に有用性の傾向を示すことを意味する。化学欄の” V homo”は、38位のアミノ酸がVのとき（相補アミノ酸が同一）癌化学療法に有用性の傾向ありを意味する。

【0048】

57（ADS V）の欄の免疫欄の” Vhetero●”は、57位のアミノ酸がVで相補するアミノ酸が異なるA又はD又はSのとき癌免疫療法の効果が統計学的に有意に有用性の傾向を示すことを意味する。以下同様の関係で各遺伝子の意味を表示される。

【0049】

3（PS）の欄の転移欄（全体）のPS34.2とは、アミノ酸の相補部は異なるPとSであり癌転移は全体として34.2%であり増加傾向にあるということを意味し、PP26.8とはアミノ酸の相補部は同じPとPであり癌転移は全体として26.8%であり減少傾向にあるということを意味する。また●は影響が統計学的に有意であることを示す。

【0050】

この分析の結果、DQ遺伝子の3、14、19、26、30、77、87、116、125、203位は癌の転移と重大な関係を持ち、該当部位のアミノ酸の相補がホモかヘテロかによっても癌転移に重大な影響を及ぼすことを確認した。3位ヘテロ、14位ホモ、19位ヘテロ、26位ホモ、30位ホモ、77位ホモ、87位ホモ、116位ホモ、125位ホモ、203位ホモにあっては癌の転移傾向にあることを示し、特に、14位LLホモ、26位LLホモ、77位RRホモ、87位YYホモ、116位IIホモ、125位SSホモ、203位VVホモは統計学的に有意な効果差が現れた。これらのアミノ酸をマカーにして、癌転移抑制手段を講じることの可能性を提供する。

【0051】

DQ遺伝子の30、57、66、67、85、86、87位は癌の免疫療法における有用性と関係を持ち、特に30位Yのホモ及びヘテロ、30位Hのヘテロ、57位Vのヘテロは統計学的に有意な有用性が現れた。38、66、67、86、87位は癌の化学療法における有用性と関係を持ち、特に38位Aのヘテロ及びVのヘテロ、66位Dのヘテロ及びEのヘテロ、67位Iのヘテロ及びVのヘテロ、86位Aのホモ、87位Fのホモが統計学的に有意な有用性が現れた。これらのアミノ酸をマカーにして、癌治療における化学療法及び免疫療法の手段を講じることの可能性を提供する。

【0052】

【実施例2】

DR遺伝子とアミノ酸多型における統計解析を以下行い表2に示す結果を得た。表は14、25、26、28、30、33、47、57、67、71、73、74、77、78、86の各アミノ酸配列位置におけるアミノ酸変異と癌免疫治療及び癌化学治療における有効性の検定、及び癌の転移（全体）、リンパ節転移、遠隔転移の結果示す。

DR遺伝子の14、25、26、28、77、78、86位は癌の転移と重大な関係を持ち、該当部位のアミノ酸の相補がホモかヘテロかによっても癌転移に重大な影響を及ぼすことを確認した。14位ホモ、25位ホモ、26位ホモ、28位ホモ、78位ホモにあっては癌の転移傾向にあることを示し、特に、26位F Yヘテロ、86位G Gホモ及びG Vヘテロで統計学的に有意な効果差が現れた。これらのアミノ酸をマカーにして、癌転移抑制手段を講じることの可能性を提供する。

【0053】

DR遺伝子の33、47、57、67、73、74、78位は癌の免疫療法における有用性と関係を持ち、特に33位Hのホモ、57位ADのヘテロ、67位Lのホモ、74位A又はEのホモは統計学的に有意な有用性が現れた。47、57、67、71、73、74、78位は癌の化学療法における有用性と関係を持ち、特に47位Fのホモ、67位Iのホモ、71位Aのホモ、73位Aのホモ、

74位Lのホモ、78位Yのホモが統計学的に有意な有用性が現れた。これらのアミノ酸をマカーにして、癌治療における化学療法及び免疫療法の手段を講じることの可能性を提供する。

【0054】

【実施例3】

DP遺伝子とアミノ酸多型における統計解析を以下行い表3に示す結果を得た。表は8、9、11、35、36、55、56、57、69、76の各アミノ酸配列位置におけるアミノ酸変異と癌免疫治療及び癌化学治療における有効性の検定、及び癌の転移（全体）、リンパ節転移、遠隔転移の結果示す。

DP遺伝子の8、11、36、55位は癌の転移と重大な関係を持ち、該当部位のアミノ酸の相補がホモかヘテロかによっても癌転移に重大な影響を及ぼすことを確認した。8位ホモ、11位ホモ、36位ヘテロ、55位ヘテロにあっては癌の転移傾向にあることを示し、特に、55位A Eヘテロで統計学的に有意な効果差が現れた。これらのアミノ酸をマカーにして、癌転移抑制手段を講じることの可能性を提供する。

【0055】

DP遺伝子の9、35、36、56、57、69、70位は癌の免疫療法における有用性と関係を持ち、特に9位F Yのヘテロ、69位Kのホモは統計学的に有意な有用性が現れた。9、35、36、56、57、69、76位は癌の化学療法における有用性と関係を持ち、特に35位Fのホモ、36位A Vのヘテロ、76位Iのホモが統計学的に有意な有用性が現れた。これらのアミノ酸をマカーにして、癌治療における化学療法及び免疫療法の手段を講じることの可能性を提供する。

【0056】

【実施例4】

遺伝子の塩基配列の差異が、癌治療効果に影響のあることを以下の統計処理で確認した。その該当部位は、HLAクラスIIのDQB1遺伝子のアミノ酸配列の27位(V al)のGUA又はGUG、HLAクラスIIのDQB1遺伝子のアミノ酸配列の91位(Leu)のCUG又はUUG、HLAクラスIIのDRB1遺伝子のアミノ酸配列の12位(Lys)のAAA又

はAAGである。図21は、DQB1遺伝子のアミノ酸配列の27位のValがGUA又はGUGによって免疫療法に対する効果が有意差をもって影響されることを示し、GUAのホモザイゴート(homozygote)は免疫療法では殆ど無効であり、GUGのホモザイゴート(homozygote)又はGUAとGUGのヘテロザイゴート(heterozygote)は免疫療法が有効であることを示す。この結果、DQB1遺伝子のアミノ酸配列の27位Valの塩基配列を検定すれば個の免疫療法の有効性が予測可能である。図22は、DQB1遺伝子のアミノ酸配列の91位のLeuがCUG又はUUGによって免疫療法に対する効果が有意差をもって影響されることを示し、UUGのホモザイゴート(homozygote)又はCUGのホモザイゴート(homozygote)は免疫療法では無効傾向であり、CUGとUUGのヘテロザイゴート(heterozygote)は免疫療法が有効であることを示す。この結果、DQB1遺伝子のアミノ酸配列の91位Leuの塩基配列を検定すれば個の免疫療法の有効性が予測可能である。図23は、DRB1遺伝子のアミノ酸配列の12位のLysがAAG又はAAAによって免疫療法に対する効果が有意差をもって影響されることを示し、AAAのホモザイゴート(homozygote)又はAAGのホモザイゴート(homozygote)は免疫療法では有効傾向であり、AAAとAAGのヘテロザイゴート(heterozygote)は免疫療法が無効傾向であることを示す。この結果、DRB1遺伝子のアミノ酸配列の12位Lysの塩基配列を検定すれば個の免疫療法の有効性が予測可能である。

【0057】

【発明の効果】

本発明ではD R、D P、D Q遺伝子について、特定部位の多型を分析し、新規癌関連治療薬、癌治療方法、癌診断を提供するための手段を提供した。その多型における特定部位のアミノ酸の変異と癌治療における効果及び免疫能との関係を明かにしたから、この遺伝子部位における変異をマーカーにすれば、癌治療薬感受性（癌治療薬剤に効果を得やすい人）、癌転移性（転移をしやすい人）、癌治療の個性化等の癌治療における極めて有用な手段を提供し、さらにコンピュータグラフィックを利用した3次元構造解析からの新薬開発に有効であり、そのうえその有効性評価に極めて効率化を達成するものである。

【0058】

【表 1】

DQ遺伝子	治療方法		転移(全体)率(%)		リンパ節転移率(%)		遠隔転移率(%)	
	免疫治療	化学治療	増加	減少	増加	減少	増加	減少
3(pS)		PS 34.2	PP 26.8					
14(LM)		LL 47.8●	LM 24.5	LL 36.4●	LM 19.2	LL 20●	LM 9.6	
19(NS)		NS 34.2	NN 26.8					
26(GLY)				LL 30●	GL 20.1			
H homo, HY hetero●, Y homo●		HH 38.9	HY 26.9					
38(AV)		AV hetero●, V homo						
53(LQ)								
57(ADS)		V hetero●						
66(DE)	E homo	D homo, DE hetero●, E homo				DD 18.9	DE 11.7	
67(NV)	V homo	I homo, IV hetero●				II 18.9●	IV 11.7	
77(RT)		RR 44●	RT 24.5	RR 33.3	RT 19.3	RR 18.5	RT 9.6	
85(LV)	G homo							
86(AEG)	E homo	A homo●						
87(FLY)	L homo, Y homo	F homo●	YY 39.7●	LY 24.3				
89(GT)								
90(IT)								
116(LV)		II 47.8●	IV 24.5	II 36.4●	IV 19.2	II 20●	IV 9.6	
125(AG S)		SS 47.8●	AS 23.9					
140(AT)								
182(NS)								
185(IT)							IT 15.3●	TT 10
203(NV)			WN 34.4	WN 27		WN 15.6	WN 11	
220(HR)								
221(HQ)								

【表2】

DR遺伝子	治療方法	転移(全体)率(%)		リンパ節転移率(%)		遠隔転移率(%)	
		増加	減少	増加	減少	増加	減少
14(EK)	免疫治療	EE 30.7	EK 0				
25(QR)	化学治療	RR 30.7	QR 0				
26(FLY)		YY 45.7	LY 21.6			FY 17.7	LY 5.6
28(DEH)		HH 47.1	DE 25.3				
30(CGLRY)							
33(HN)	H homo●						
47(FY)	Y/F or Y homo	F homo●					
57(ADSV)	AD hetero●	AA,AS,AV					
67(FIL)	L homo●	I homo●					
71(AEKR)		A homo●					
73(AG)	AG hetero	A homo●					
74(AELQR)	A or E homo●	L homo●					
77(NT)						NT 27.3	TT 13.1
78(VY)	YV hetero	Y homo●	VV 47.1	YY 29.8	VV 41.2	YY 23.3	
86(VG)			GG 31.5	VV 21.5	GV 25.3●	VV 14.4	GG 15.3●VV 10.3

【表3】

DP遺伝子 治療	転移(全体)率(%)		リンパ節転移率(%)		遠隔転移率(%)	
	免疫治療	化学治療	減少	増加	減少	増加
8(LV)						
9(FHY)	YY hetero●	YY homo			VV 37.5	LV 22.6
11(GL)						
35(FLY)	FF hetero	FF homo●			LL 37.5	GL 22.4
36(AV)	A homo	AV hetero●	AV 36.1	AA 10		
55(ADE)			AE 44.8●	AA 10		
56(AE)	A homo	E homo				
57(DE)	E homo	DE hetero				
69(KE)	K homo●	E homo				
76(MV)	M homo	I homo●				

【図面の簡単な説明】

【図1】 D Q B 遺伝子群の塩基配列と該当するアミノ酸

【図2】 D R B 遺伝子群との塩基配列と該当するアミノ酸

【図3】 D R B 遺伝子群との塩基配列と該当するアミノ酸

【図4】 D Q R B 1 * 0 5 0 3 1 遺伝子を持つ患者群 (5 7位: Asp、6 7位: Val) と D Q R B 1 * 0 5 0 3 1 遺伝子を持たない患者群の胃癌切除のみを行

った場合の結果。

【図5】DQRB1*05031遺伝子を持つ患者群（57位：Asp、67位：Val）とDQRB1*05031遺伝子を持たない患者群に胃癌切除後に癌化学療法を施した場合の結果。

【図6】DQRB1*05031遺伝子を持つ患者群（57位：Asp、67位：Val）とDQRB1*05031遺伝子を持たない患者群に胃癌切除後に癌免疫療法を施した場合の結果。

【図7】DRB遺伝子群の患者のうちDRB1の57位：Aspの患者群（+）、そうでない患者群（-）の胃切除のみを行った場合の結果。

【図8】DRB遺伝子群の患者のうちDRB1の57位：Aspの患者群（+）、そうでない患者（-）の胃切除後に癌化学療法を行った場合の結果。

【図9】DRB遺伝子群の患者のうちDRB1の57位：Aspの患者群（+）、そうでない患者群（-）の胃切除後に癌免疫療法を行った場合の結果。

【図10】DRB遺伝子群の患者のうちDRB1の67位：Ileの患者群（+）、そうでない患者群（-）の胃切除のみを行った場合の結果。

【図11】DRB遺伝子群の患者のうちDRB1の67位：Ileの患者群（+）、そうでない患者群（-）の胃切除後に癌化学療法を行った場合の結果。

【図12】DRB遺伝子群の患者のうちDRB1の67位：Ileの患者群（+）、そうでない患者群（-）の胃切除後に癌免疫療法を行った場合の結果。

【図13】DRB遺伝子群の患者のうちDRB1の67位がIleの患者群DR67I（+）、そうでない患者群DR67I（-）、Ile及びPheの患者群DR67I（+）／F（+）、Ile及びLeu患者群DR67I（+）／L（+）の胃切除のみの場合の結果。

【図14】DRB1の67位がIleの患者群DR67I（+）、そうでない患者群DR67I（-）、Ile及びPheの患者群DR67I（+）／F（+）、Ile及びLeu患者群DR67I（+）／L（+）の胃切除後癌化学療法を行った場合の結果。

【図15】DRB1の67位がIleの患者群DR67I（+）、そうでない患者群DR67I（-）、Ile及びPheの患者群DR67I（+）／F（+）、Ile

及びLeu患者群D R 6 7 I (+) / L (+) の胃切除後癌免疫療法を行った場合の結果。

【図16】 D R B 1 の 5 7 位がAsp、 6 7 位がIleの胃切除のみを行った場合の結果。

【図17】 D R B 1 の 5 7 位がAsp、 6 7 位がIleの胃切除後癌化学療法を行った場合の結果。

【図18】 D R B 1 の 5 7 位がAsp、 6 7 位がIleの胃切除後癌免疫療法を行った場合の結果。

【図19】 D R B 1 遺伝子の 6 7 位が、 Ile、 Leu、 Pheの場合の P H A 刺激性試験の結果。

【図20】 D Q B 1 遺伝子の 5 7 位がAsp、 6 7 位がValの有無による P H A 刺激性試験の結果。

【図21】 HLAクラスIIのDQB1遺伝子のアミノ酸配列の 2 7 位 (Val) のGUA又はGUGと免疫療法との有効性の関係を示す図である。縦軸は累積生存率、横軸は生存日数を示す。

【図22】 HLAクラスIIのDQB1遺伝子のアミノ酸配列の 9 1 位 (Leu) のCUG又はUUGと免疫療法との有効性の関係を示す図である。縦軸は累積生存率、横軸は生存日数を示す。

【図23】 HLAクラスIIのDRB1遺伝子のアミノ酸配列の 1 2 位 (Lys) のAAA又はAAGと免疫療法との有効性の関係を示す図である。縦軸は累積生存率、横軸は生存日数を示す。

【符号の説明】

図1

A、 D、 V、 S、 I : アミノ酸の一文字コードを示す。

図2

D、 S、 V、 F、 I、 L、 A : アミノ酸の一文字コードを示す。

図3

D、 S、 V、 F、 I、 L、 A : アミノ酸の一文字コードを示す。

図4

a : D Q R B 1 * 0 5 0 3 1 遺伝子を持たない患者群

b : D Q R B 1 * 0 5 0 3 1 遺伝子を持つ患者群 (5 7位:Asp、6 7位:Val)

図 5

a : D Q R B 1 * 0 5 0 3 1 遺伝子を持たない患者群

b : D Q R B 1 * 0 5 0 3 1 遺伝子を持つ患者群 (5 7位:Asp、6 7位:Val)

図 6

a : D Q R B 1 * 0 5 0 3 1 遺伝子を持たない患者群

b : D Q R B 1 * 0 5 0 3 1 遺伝子を持つ患者群 (5 7位:Asp、6 7位:Val)

図 7

a : D R B 1 の 5 7 位 : Asp でない患者群 (-)

b : D R B 1 の 5 7 位 : Asp の患者群 (+)

図 8

a : D R B 1 の 5 7 位 : Asp でない患者群 (-)

b : D R B 1 の 5 7 位 : Asp の患者群 (+)

図 9

a : D R B 1 の 5 7 位 : Asp でない患者群 (-)

b : D R B 1 の 5 7 位 : Asp の患者群 (+)

図 10

a : D R B 1 の 6 7 位 : Ile でない患者群 (-)

b : D R B 1 の 6 7 位 : Ile の患者群 (+)

図 11

a : D R B 1 の 6 7 位 : Ile でない患者群 (-)

b : D R B 1 の 6 7 位 : Ile の患者群 (+)

図 12

a : D R B 1 の 6 7 位 : Ile でない患者群 (-)

b : D R B 1 の 6 7 位 : Ile の患者群 (+)

図 13

a : D R B 1 の 6 7 位が Ile 及び Leu の患者群 D R 6 7 I (+) / L (+)

b : D R B 1 の 6 7 位が Ile 及び Phe の患者群 D R 6 7 I (+) / F (+)

c : DRB1の6 7位がIleの患者群 DR 6 7 I (+)

d : DRB1の6 7位がIleでない患者群 DR 6 7 I (-)

図14

a : DRB1の6 7位がIle及びLeuの患者群 DR 6 7 I (+) / L (+)

b : DRB1の6 7位がIle及びPheの患者群 DR 6 7 I (+) / F (+)

c : DRB1の6 7位がIleの患者 DR 6 7 I (+)

d : DRB1の6 7位がIleでない患者 DR 6 7 I (-)

図15

a : DRB1の6 7位がIle及びLeuの患者 DR 6 7 I (+) / L (+)

b : DRB1の6 7位がIle及びPheの患者 DR 6 7 I (+) / F (+)

c : DRB1の6 7位がIleの患者 DR 6 7 I (+)

d : DRB1の6 7位がIleでない患者 DR 6 7 I (-)

図16

a : DRB1の5 7位がAsp、6 7位がIleの患者

b : DRB1の5 7位がAsp、6 7位がIleでない患者

c : DRB1の5 7位がAspでなく、6 7位がIleの患者

d : DRB1の5 7位がAspでなく、6 7位もIleでない患者

図17

a : DRB1の5 7位がAsp、6 7位がIleの患者

b : DRB1の5 7位がAsp、6 7位がIleでない患者

c : DRB1の5 7位がAspでなく、6 7位がIleの患者

d : DRB1の5 7位がAspでなく、6 7位もIleでない患者

図18

a : DRB1の5 7位がAsp、6 7位がIleの患者

b : DRB1の5 7位がAsp、6 7位がIleでない患者

c : DRB1の5 7位がAspでなく、6 7位がIleの患者

d : DRB1の5 7位がAspでなく、6 7位もIleでない患者

図19

a : DRB1の6 7位がIle及びLeuの患者

b : DRB1の67位がIle及びPheの患者

c : DRB1の67位がIleの患者

d : DRB1の67位がIleでない患者

PSK : I - 1群

異OK : I I - 2群

異PSK : I - 3群

同Mix : I I - 1群

同Mix2 : I I - 4群

同OK : I I - 3群

同PSK : I - 2群

図20

a : DQB1の57位がAspでなく、67位がValでない患者

b : DQB1の57位がAsp、67位がValである患者

PSK : I - 1群

異OK : I I - 2群

異PSK : I - 3群

同Mix : I I - 1群

同Mix2 : I I - 4群

同OK : I I - 3群

同PSK : I - 2群

図21

B : GUAとGUGのヘテロザイゴート

G : GUGのホモザイゴート

R : GUAのホモザイゴート

図22

B : CUGとUUGのヘテロザイゴート

G : UUGのホモザイゴート

R : CUGのホモザイゴート

図23

B : AAGとAAAのヘテロザイゴート

G : AAGのホモザイゴート

R : AAAのホモザイゴート

【書類名】図面

【図1】

DQ	position57		position67	
	nucleotide	amino acid	nucleotide	amino acid
DQB1*0201	GCC	A	ATC	I
DQB1*03011	GAC	D	GTC	V
DQB1*03012	GAC	D	GTC	V
DQB1*0302	GCC	A	GTC	V
DQB1*03032	GAC	D	GTC	V
DQB1*03033	GAC	D	GTC	V
DQB1*0401	GAC	D	ATC	I
DQB1*0402	GAC	D	ATC	I
DQB1*0501	GTT	V	GTC	V
DQB1*0502	AGC	S	GTC	V
DQB1*05031	GAC	D	GTC	V
DQB1*05032	GAT	D	GTC	V
DQB1*06011	GAC	D	ATC	I
DQB1*06012	GAC	D	ATC	I
DQB1*06013	GAC	D	ATC	I
DQB1*0602	GAT	D	GTC	V
DQB1*0603	GAT	D	GTC	V
DQB1*06041	GTT	V	GTC	V
DQB1*06042	GTT	V	GTC	V
DQB1*06051	GTT	V	GTC	V
DQB1*06052	GTT	V	GTC	V

【図2】

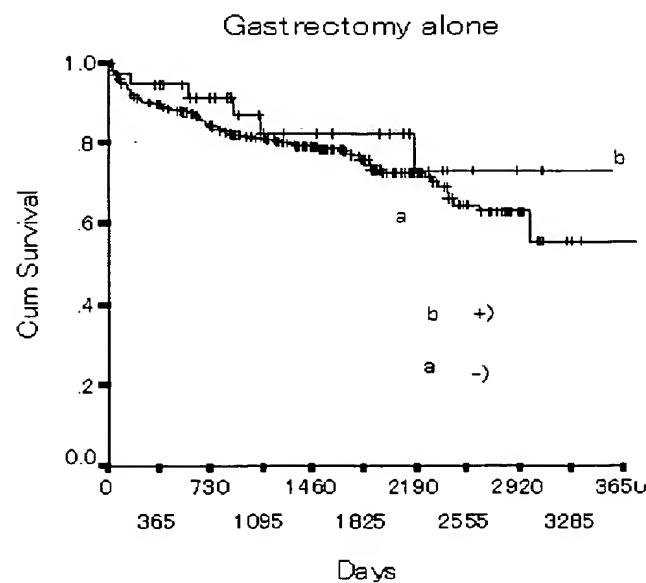
DRB1*0801	AGC	S	TTC	F
DRB1*08021	GAT	D	TTC	F
DRB1*08022	GAT	D	TTC	F
DRB1*0803	AGC	S	ATC	I
DRB1*08041	GAT	D	TTC	F
DRB1*08042	GAT	D	TTC	F
DRB1*08043	GAT	D	TTC	F
DRB1*09012	GTC	V	TTC	F
DRB1*10011	GAT	D	CTC	L
DRB1*10012	GAT	D	CTC	L
DRB1*111011	GAT	D	TTC	F
DRB1*111012	GAT	D	TTC	F
DRB1*111013	GAT	D	TTC	F
DRB1*11102	GAT	D	ATC	I
DRB1*11103	GAT	D	TTC	F
DRB1*111041	GAT	D	TTC	F
DRB1*111042	GAT	D	TTC	F
DRB1*1201	GTC	V	ATC	I
DRB1*12021	GTC	V	TTC	F
DRB1*12022	GTC	V	TTC	F
DRB1*1301	GAT	D	ATC	I
DRB1*13021	GAT	D	ATC	I
DRB1*13022	GAT	D	ATC	I

【図3】

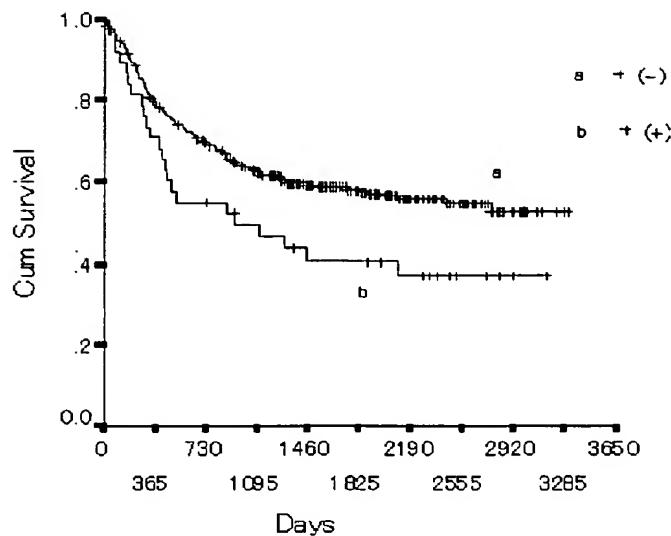
DRB1*1303	AGC	S	ATC	I
DRB1*1304	AGC	S	ATC	I
DRB1*1305	GAT	D	TTC	F
DRB1*14011	GCT	A	CTC	L
DRB1*14012	GCT	A	CTC	L
DRB1*1402	GAT	D	CTC	L
DRB1*1403	GAT	D	CTC	L
DRB1*1404	GCT	A	CTC	L
DRB1*1405	GAT	D	CTC	L
DRB1*1406	GAT	D	CTC	L
DRB1*1407	GCT	A	CTC	L
DRB1*1408	GAT	D	CTC	L
DRB1*15011	GAC	D	TTC	F
DRB1*15012	GAC	D	TTC	F
DRB1*15021	GAC	D	ATC	I
DRB1*15022	GCC	D	ATC	I
DRB1*15023	GAC	D	ATC	I
DRB1*16011	GAC	D	TTC	F
DRB1*16012	GAC	D	TTC	F
DRB1*16021	GAC	D	CTC	L
DRB1*16022	GAC	D	CTC	L

【図4】

DQB1*050301(1)

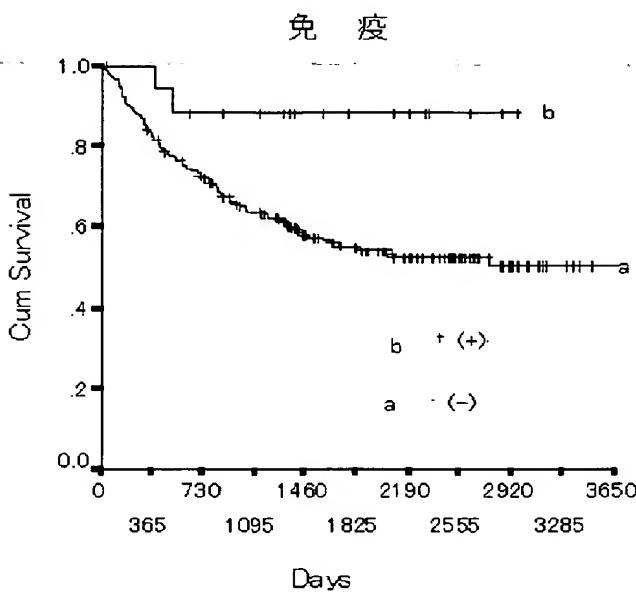


【図5】

DQB1*050301(2)
化 学

【図6】

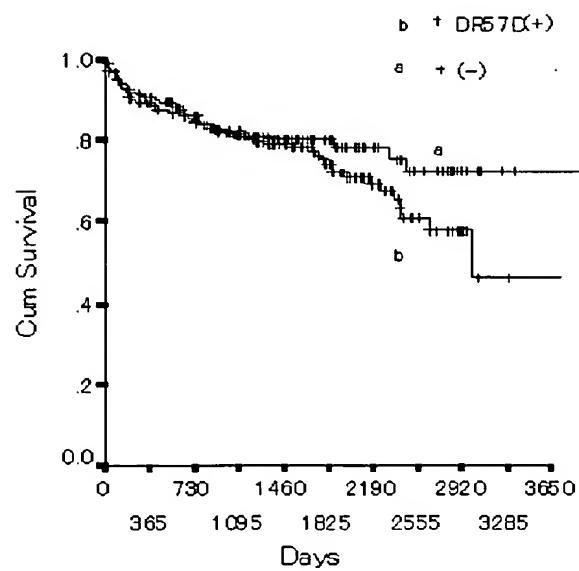
DQB1*050301(3)



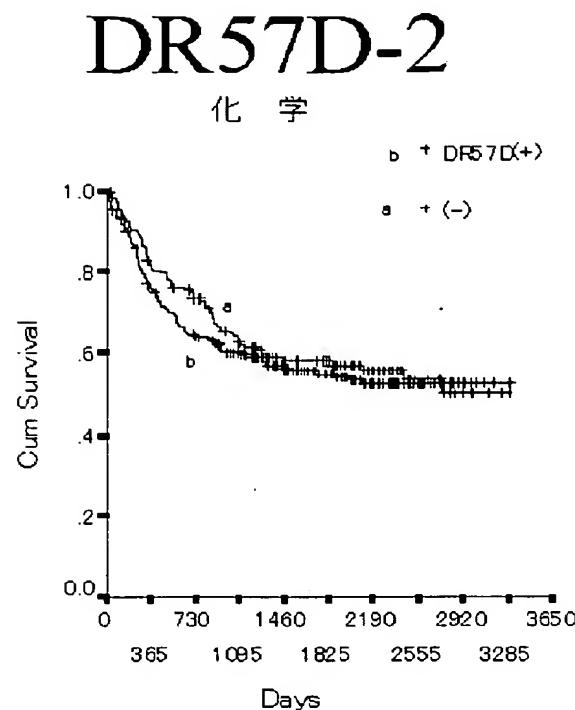
【図7】

DR57D-1

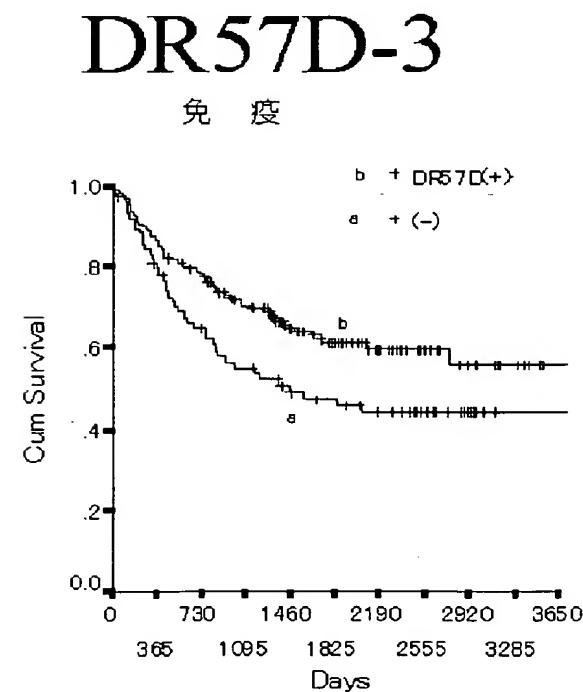
Gastrectomy alone



【図8】



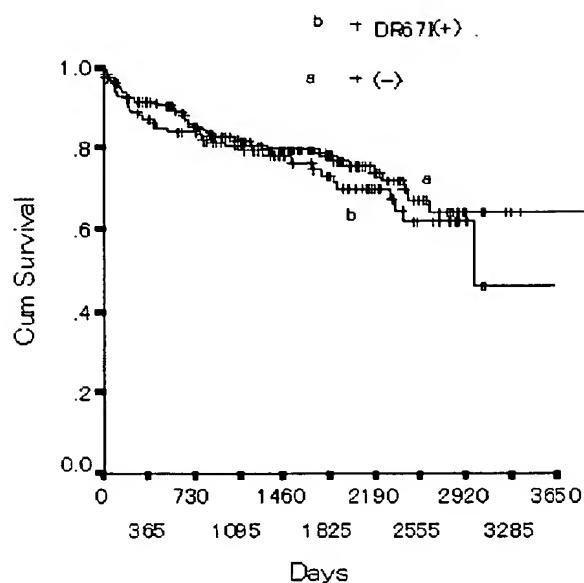
【図9】



【図10】

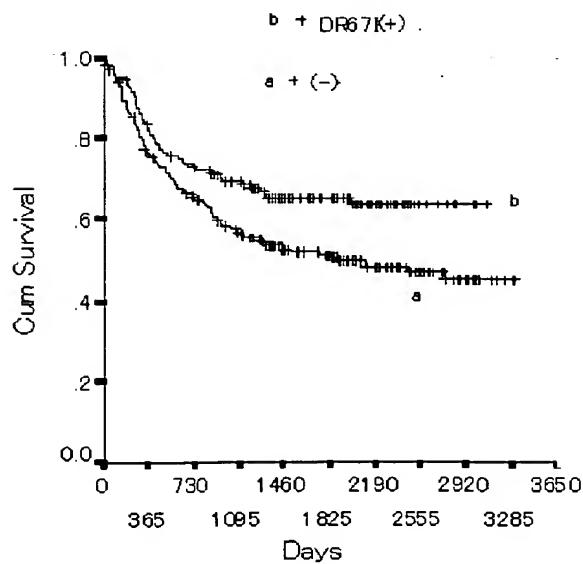
DR67I-1

Gastrectomy alone



【図11】

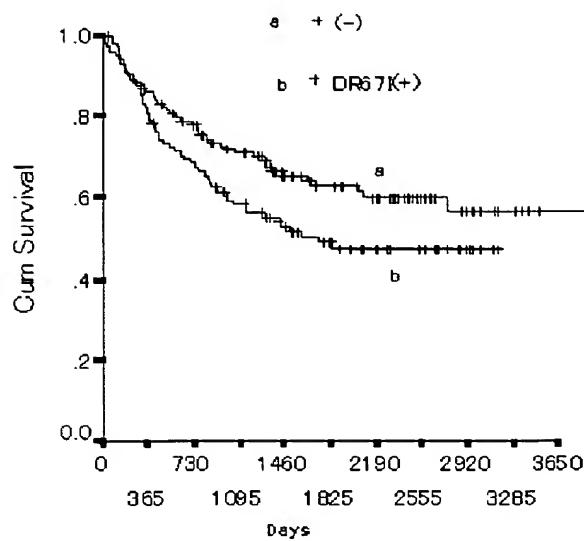
DR67I-2 化学



【図12】

DR67I-3

免 疫

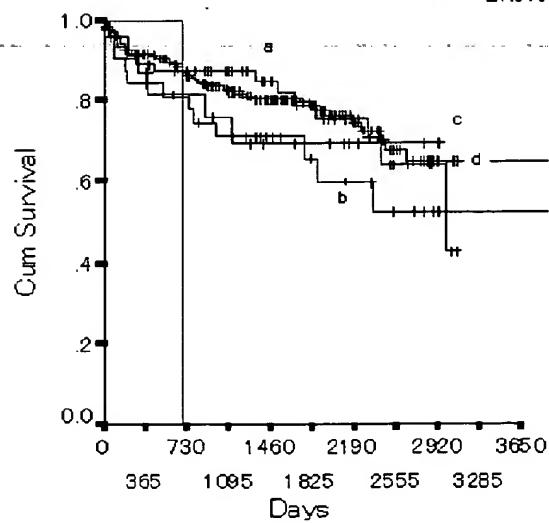


【図13】

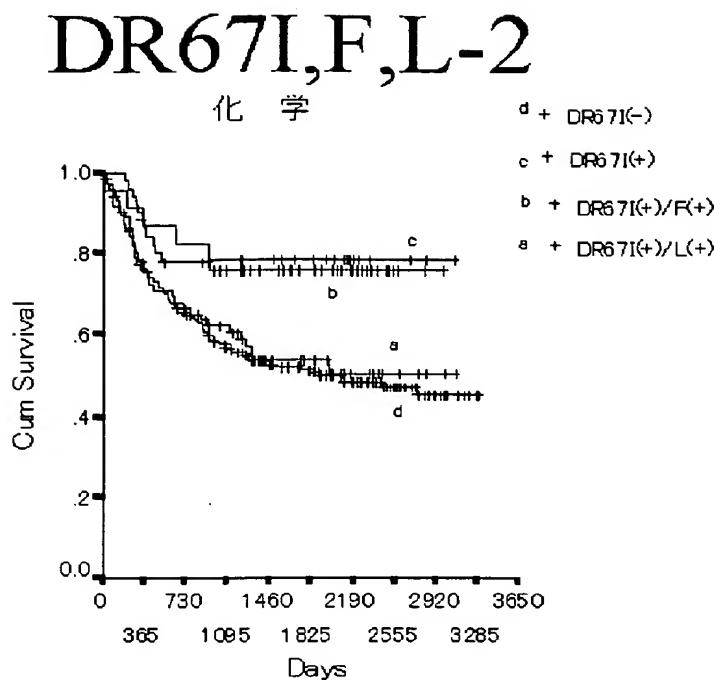
DR67I,F,L-1

Gastrectomy alone

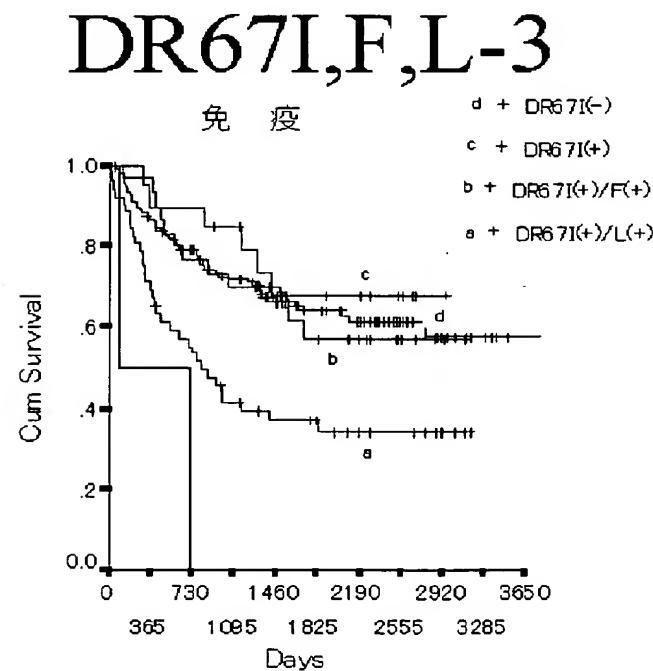
- d + DR67I(-)/
- c + DR67I(+)/
- b + DR67I(+)/F(+)
- a + DR67I(+)/L(+)



【図14】



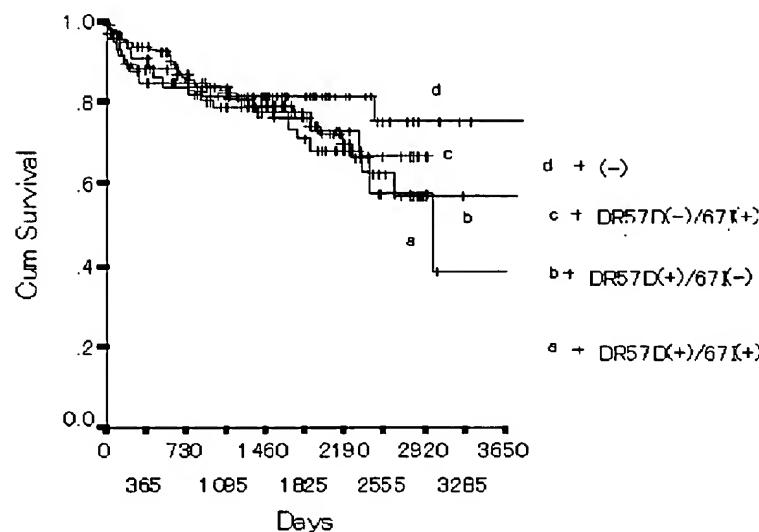
【図15】



【図16】

DR57D-DR67I-1

Gastrectomy alone



【図17】

DR57D-DR67I-2

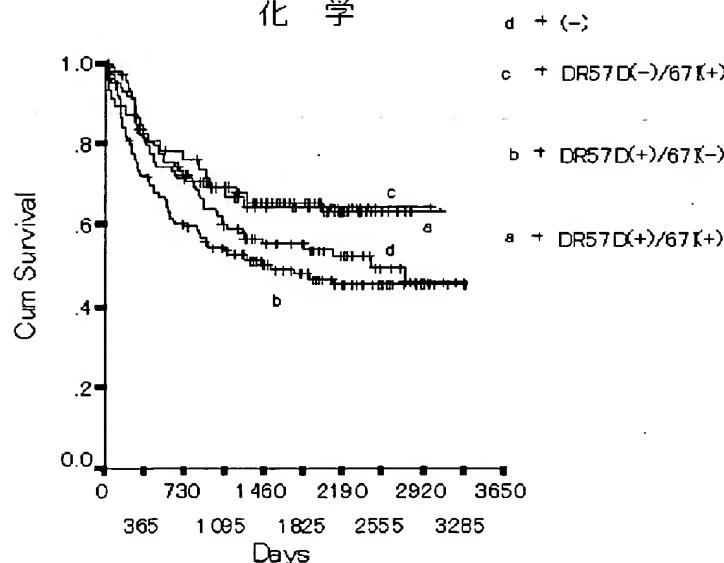
化 学

d + (-)

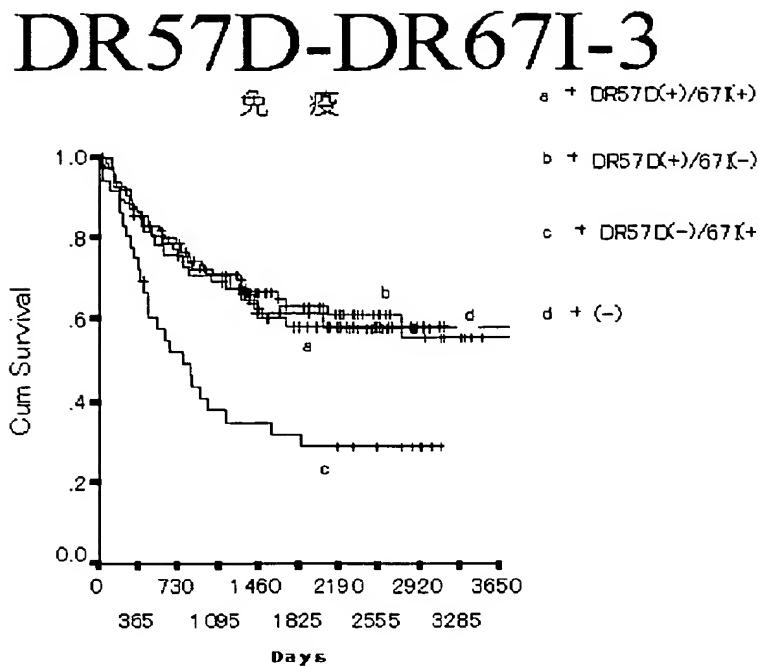
c + DR57D(-)/67I(+)

b + DR57D(+)/67I(-)

a + DR57D(+)/67I(+)

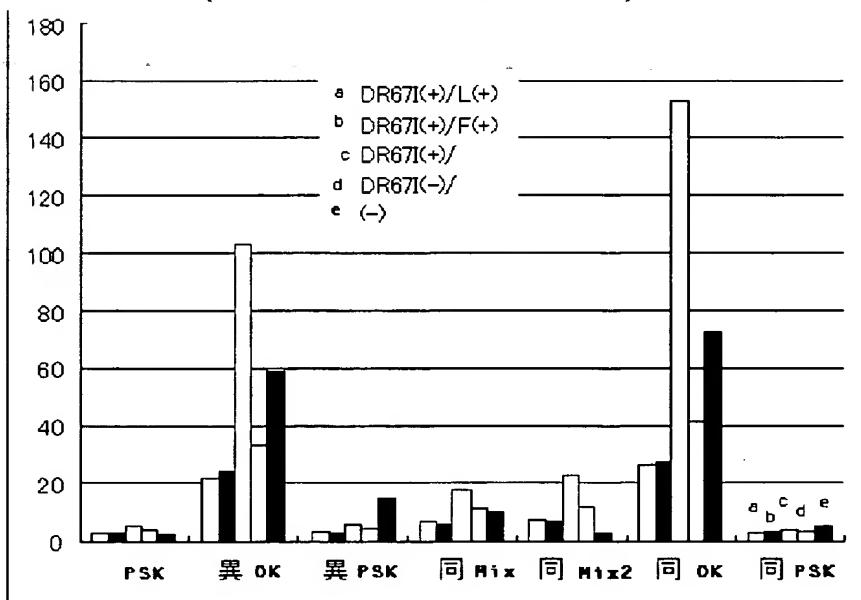


【図18】



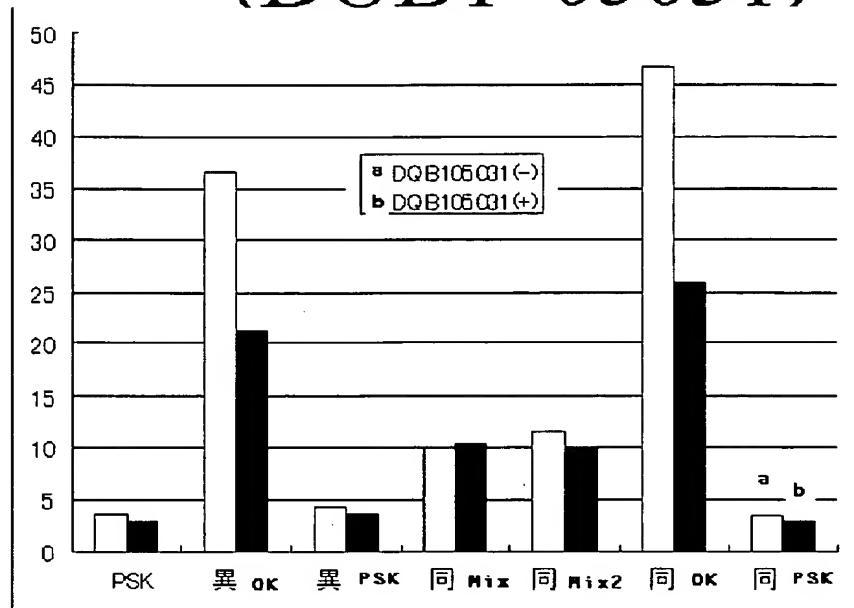
【図19】

PHA刺激試験7 (DR67I,L,F)

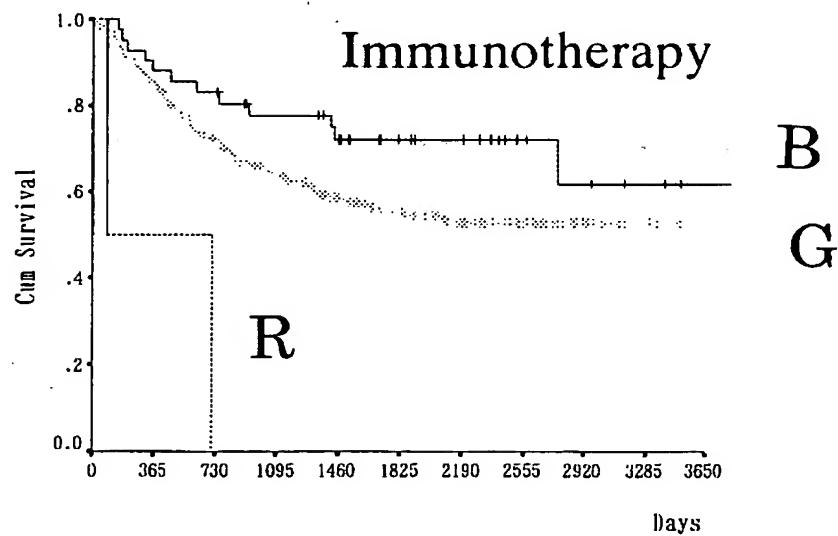


【図20】

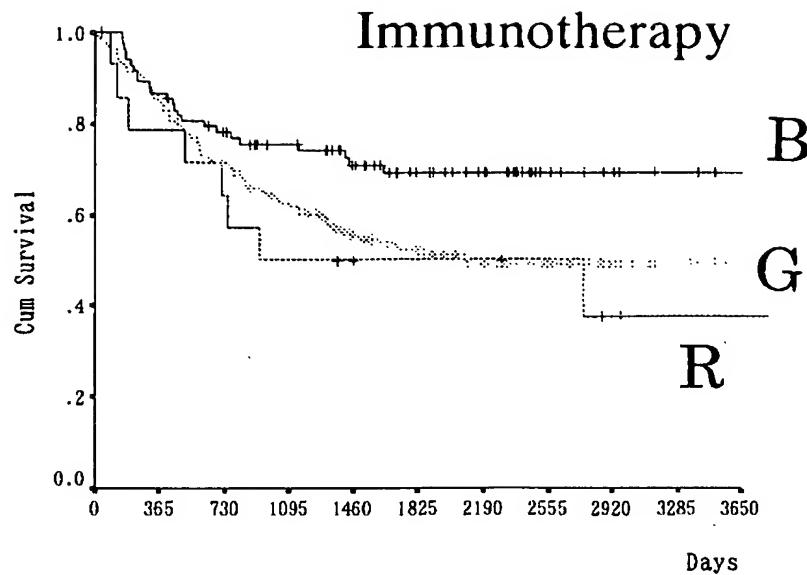
PHA刺激試験 (DOB1*05031)



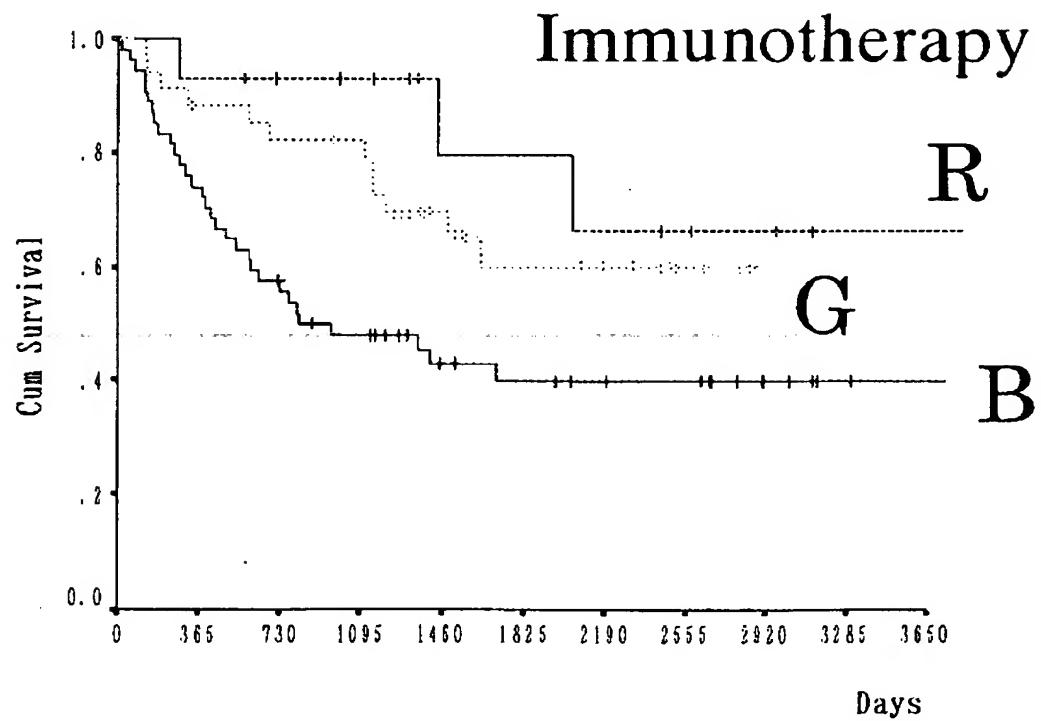
【図21】



【図22】



【図23】



【書類名】要約書

【要約】

【課題】本発明が、解決しようとする問題点は、HLA遺伝子における特定領域の特定部位のアミノ酸の変異がもたらす機能を解明し、その医療分野における利用手段を提供しようとするものである。

【課題を解決するための手段】本発明は、HLA遺伝子多型の分析を基礎にして、癌患者の臨床的現象を分析し、特定部位におけるアミノ酸と癌疾患との関係を解明し本発明を完成了。

認定・付与口青幸及

特許出願の番号	特願 2001-267524
受付番号	50101297266
書類名	特許願
担当官	末武 実 1912
作成日	平成13年10月25日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成13年 9月 4日
-------	-------------

次頁無

特願 2001-267524

出願人履歴情報

識別番号 [501144933]

1. 変更年月日 2001年 4月10日

[変更理由] 新規登録

住所 神奈川県相模原市上鶴間 408-26

氏名 生越喬二